

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им.
проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ

Кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО им.
Проф. В.И. Прохоренкова

Зав. Кафедрой:
д.м.н., проф. Карачева Юлия
Викторовна



Реферат
Болезнь Фабри

Выполнила:
Ординатор 1 года обучения
Боброва Вера Сергеевна

Проверила:
д.м.н., проф. Карачева
Юлия Викторовна

Красноярск, 2019г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования « Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

КАФЕДРА

Кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО им. Проф В.И. Прохоренкова

Рецензия < проф., Д.М.Н. кафедры Кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО им. Проф. В.И. Прохоренкова Карачевой Юлии Викторовны> на реферат ординатора первого года обучения специальности Дерматовенерология < Бобровой Веры Сергеевны> по теме: <Болезнь Фабри>

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности Дерматовенерология:

Оценочный критерий	Положительный/ Отрицательный
1. Структурированность	полож
2. Наличие орфографических ошибок	полож
3. Соответствие текста реферата по его теме	полож
4. Владение терминологией	полож
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	полож
6. Логичность доказательной базы	полож
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	полож
8. Круг использования известных научных источников	полож
9. Умение сделать общий вывод	полож

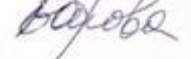
Итоговая оценка: положительная/ отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата: 17.04.19

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Содержание:

1. Введение
2. Патогенез
3. Клиническая картина
4. Лабораторная диагностика
5. Лечение

Введение

Болезнь Фабри или болезнь Андерсона-Фабри - наследственное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления, обусловленное значительным снижением активности или отсутствием фермента б-галактозидазы А. Дефицит фермента приводит к накоплению глоботриаозилцерамида и родственных гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов, включая сердце, почки, нервную систему и эндотелий сосудов. Болезнь впервые описана в 1898 г. английским дерматологом Андерсоном и немецким дерматологом Фабри. В детском возрасте заболевание проявляется болями в кистях и стопах, ангиокератомами, гипогидрозом, астенией; в более старшем возрасте присоединяются боль в животе, поражение почек, сердца, возможны транзиторные ишемические атаки, инсульт. Заболевание носит прогрессирующий характер, сопровождается снижением качества и продолжительности жизни. Смерть пациентов, как правило, наступает на 4-м десятилетии жизни от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности. Код МКБ-10 E75.2 OMIM 301500.

Эпидемиология

Болезнь Фабри относится к редким заболеваниям. Распространенность болезни в различных странах мира варьирует в широких пределах (от 1 на 117000 до 1 на 476000 населения). У мужчин и женщин с ранним инсультом частота болезни Фабри составила 4,2% и 2,15, соответственно, с гипертрофией левого желудочка неясного происхождения - 0,9-3,9% и 1,1 - 11,8%, с терминальной почечной недостаточностью - 0,33% и 0,10%. Частота новых случаев болезни Фабри, оцененная на выборках новорожденных мальчиков, по снижению активности б-галактозидазы А составила на Тайване 1 на 2400, в Италии 1 на 3100. Вероятно, что более распространенным является легкое, атипичное течение БФ с признаками поражения одного органа.

Этиология

Причиной возникновения болезни Фабри являются мутации гена GLA, контролирующего структуру б-галактозидазы А (GLA; EC 3.2.1.22). Ген б - галактозидазы А картирован на длинном плече хромосомы Xq 22.1, имеет

размер 12 kb и состоит из 7 экзонов, протяженностью от 92 до 291 пар оснований. Кодирующий регион гена содержит 1290 пар оснований, определяющий полипептидную структуру фермента (429 аминокислотных остатков). К настоящему времени идентифицировано 599 мутаций и полиморфизмов в гене GLA, в том числе 435 патогенетических "точковых" мутаций, изменяющих кинетические свойства и стабильность галактозидазы А. Большинство мутаций являются уникальными для каждой семьи. Наиболее частыми причинными мутациями являются миссенс (76,4%) и нонсенс (16,4%) мутации; на долю фреймшифт и мутаций сайтов сплайсинга приходится примерно по 3,6%. Болезнь Фабри наследуется по рецессивному Х-сцепленному типу. Гемизиготные мужчины имеют единственную мутантную Х-хромосому, что определяет классический фенотип болезни. Они передают мутантную хромосому только своим дочерям, но не сыновьям. Таким образом дочери больных болезнью Фабри отцов имеют одну нормальную и одну мутантную хромосому, т.е. являются гетерозиготами. Оставаясь, как правило, клинически здоровыми, они могут передать мутантную хромосому и, следовательно, патологический аллель половине своим потомкам. Течение болезни у них, как правило, умеренно-выраженное с более поздним началом, медленным прогрессированием и легкими клиничко-патологическими изменениями. Вместе с тем было показано, что у части гетерозиготных женщины с мутацией гена б-галактозидазы А развиваются тяжелые проявления болезни Фабри, требующие медицинской помощи и вмешательства.

Патогенез

Первичным патогенетическим звеном болезнь Фабри является дефицит б-галактозидазы А, которая в норме отщепляет терминальный остаток б - галактозы олигосахаридной цепи нейтральных гликофинголипидов. Недостаточность фермента приводит к накоплению в лизосомах церамидтригексозида (эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, эпителиальные и перителиальные клетки большинства органов) и дигалактозилцерамида (почки, камеры сердца, центральной нервной системе). Большинство гликофинголипидов синтезируется в печени или костном мозге. Глоботриаозилцерамид транспортируется из гепатоцитов липопротеидами низкой и высокой плотности и захватывается другими клетками через схожие липопротеиновые рецепторы. Глобозид, основной предшественник глоботриаозилцерамида, продуцируется в большей степени

из состарившихся мембран эритроцитов. Полагают, что нарушение обмена мембранных гликосфинголипидов является основным источником субстрата

при болезни Фабри. Выделяют две формы болезни - классическую и атипичную (позднее начало, изолированное поражение головного мозга, сердца или почек).

Клиническая картина

Клинические фенотипы при болезни Фабри могут быть чрезвычайно разнообразными как у лиц мужского, так и женского пола даже у членов одной семьи. Гемизиготные мужчины часто имеют характерный внешний вид, напоминающий больных с акромегалией - выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, выступающая нижняя челюсть, увеличенные губы, западающая переносица. У женщин чаще отмечаются атипичные формы и болезнь развивается более медленно. Кожные проявления. Ангиокератомы состоят из скоплений отдельных эктатических кровеносных сосудов, покрытых несколькими слоями кожи. Эти проявления плоские или слегка приподняты, от темно-красного до синего цвета и обычно расположены в паховой области, на ягодицах, бедрах и в области пупка. Ангиокератомы проявляются в детстве и постепенно с годами увеличиваются в количестве и в размерах. Могут возникнуть также ангиоэктазии в слизистой рта и конъюнктиве. Известны случаи болезни Фабри без ангиокератом. Периферическая нервная система. Болезнь Фабри относится к болезненным полиневропатиям. У пациентов с болезнью Фабри в 70-80% случаев наблюдается хроническая выраженная, изнуряющая невропатическая боль в конечностях. Для этой боли типичны такие жалобы, как жгучая боль, или сильная боль, возникающая при небольшом болевом раздражении, или боль, возникающая при повышении температуры окружающей среды. Эта боль сопровождается акропарестезиями - мучительным чувством покалывания или ползания мурашек в конечностях, больше в кистях и стопах. Кроме постоянной невропатической боли и акропарестезий для болезни Фабри типичны болевые кризы, которые часто возникают при перемене погоды, лихорадке, физической нагрузке, стрессе и после приема алкоголя. Эти эпизоды могут возникнуть у лиц обоих полов и начаться уже с двух лет. При болевом кризе Фабри боль приобретает более мучительный характер, может иррадиировать из дистальных отделов конечностей в проксимальные, длится от нескольких секунд до нескольких недель и не снимается наркотическими анальгетиками. Точный механизм

невропатической боли при болезни Фабри остается до конца не изученным. Предполагается, что боль является результатом структурных повреждений тонких нервных волокон в результате накопления глоботриаозилцерамида в аксонах нервов, ганглиях задних корешков и в *vasa nervorum* (болезненная тонковолоконная полиневропатия, периферическая невропатическая боль). Также известно о кальцификации таламуса при болезни Фабри (центральная невропатическая боль при повреждении таламуса). У пациентов с болезнью Фабри часто встречается снижение или полное отсутствие потоотделения. Эти изменения связаны с накоплением глоботриаозилцерамида в потовых железах и в стенках кровоснабжающих их сосудов, а также с поражением вегетативных нервных волокон.

Лабораторная диагностика

С целью диагностики болезни Фабри определяют активность альфа - галактозидазы А в плазме или лейкоцитах крови. Диагноз подтверждают путем генотипирования гена альфа-галактозидазы А. В клинических исследованиях в качестве показателя эффективности заместительной терапии используют уровень глоботриаозилсфингозина (лизоз-Gb3). Потенциальным биомаркером заболевания считают также экскрецию лизоз-Gb3 с мочой. Определение активности лизосомных ферментов Золотым стандартом диагностики болезни Фабри является определение активности лизосомного фермента б-галактозидазы А. Снижение активности фермента наблюдается в плазме, лейкоцитах, сыворотке крови, слезной жидкости, в любом биоптате или культуре клеток кожных фибробластов. Альтернативой может быть исследование высушенных капель крови на фильтровальной бумаге (образцы могут храниться в течение нескольких месяцев) с помощью флюориметрического метода. У мужчин сниженная активность б-галактозидазы А является достаточно информативным признаком болезни Фабри и может использоваться в качестве скринингового теста. Однако у трети женщин с болезнью Фабри активность этого фермента может быть нормальной, поэтому надежно исключить или подтвердить диагноз позволяет только генетический тест. ДНК-диагностика В случае неоднозначных результатов биохимических исследований у больных, а также с целью проведения пренатальной диагностики на ранних сроках беременности или преимплантационной диагностики рекомендуется проведение молекулярно-генетических исследований образца ДНК пациента. ДНК может быть выделена из любого биологического материала, содержащего клетки (кровь, клетки слизистого эпителия щеки, волосные

фолликулы, другие ткани, а также слюна, моча), но наиболее часто используют кровь. При проведении дородовой диагностики используют клетки хориона или клетки амниотической жидкости. Большинство мутаций у пациентов с болезнью Фабри могут быть выявлены с помощью стандартного секвенирования (после выделения ДНК используют полимеразную цепную реакцию для того, чтобы амплифицировать кодирующую область гена; полученный ПЦР-продукт затем подвергается секвенированию (определению нуклеотидной последовательности полученного фрагмента ДНК);

Лечение

Использование ферментозаместительной терапии (ФЗТ). Заместительная терапия рекомбинантными препаратами альфа - галактозидазы А используется с 2001 года. С этой целью применяют агалсидазу альфа (Реплагал, Shire Human Genetic Therapies) и агалсидазу бета (Фабразим, Genzyme Corporation), которые получают с помощью линий фибробластов кожи человека и яичников китайских хомяков, соответственно. Агалсидаза альфа и агалсидаза бета были зарегистрированы в мире на основании результатов рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, в которых заместительная терапия уменьшала выраженность невропатической боли, вызывала регресс гипертрофии левого желудочка и стабилизацию функции почек, задерживала развитие почечной и сердечно - сосудистой недостаточности заболеваний по сравнению с плацебо. По данным систематизированного обзора литературы, эффективность заместительной терапии изучалась по крайней мере в 48 проспективных исследованиях (контролируемых или наблюдательных). В 22 из них применяли агалсидазу альфа, в 22 - агалсидазу бета, а в 4 исследованиях были обобщены результаты применения обоих препаратов. В целом результаты этих исследований подтвердили благоприятный эффект заместительной терапии на функцию сердца и почек, невропатическую боль и качество жизни больных, улучшение слуха и вестибулярной функции. Эффект был более выраженный у больных с ранними проявлениями заболевания. Судить о сравнительной эффективности двух рекомбинантных препаратов б-галактозидазы А сложно; по-видимому, она сопоставима. Необходимы дополнительные исследования для изучения эффективности заместительной терапии у женщин, а также для определения оптимальных сроков ее назначения. После постановки диагноза БФ требуется точная оценка тяжести клинических проявлений болезни. Это позволит затем оценить клиническую эффективность ФЗТ у данной категории больных, при необходимости -

скорректировать терапию. Клиническая оценка БФ может быть проведена с помощью индекса оценки тяжести Майнц (MSSI), который следует использовать для мониторинга течения заболевания. Агалсидазу альфа вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг два раза в месяц, агалсидазу бета - внутривенно в дозе 1,0 мг/кг два раза в месяц. Подробно приготовление растворов для введения описано в инструкции к препарату. Оба препарата не содержат консервантов и подлежат немедленному ведению. Первые введения препаратов должны быть сделаны в условиях палаты интенсивной терапии. Лечение побочных реакций симптоматическое. Если пациент переносит терапию хорошо, то в дальнейшем ему можно рекомендовать проводить инфузии в амбулаторных условиях. Форма выпуска Реплагала: раствор по 3,5 мл агалсидазы альфа во флаконах по 5 мл; Фабразима: лиофилизат, эквивалентный 35 мг агалсидазы бета, в прозрачном стеклянном флаконе объемом 20 мл. В России препарат Реплагал зарегистрирован 29.01.2009 года (регистрационный номер: ЛСР 000551/09), Фабразим - находится на стадии перерегистрации. На фоне ФЗТ у больных могут вырабатываться антитела класса IgG к агалсидазе. Примерно у 24% пациентов-мужчин спустя 3-12 месяцев после начала лечения Реплагалом был обнаружен низкий титр антител класса IgG. Через 12-54 месяца терапии Реплагалом у 17% больных, по-прежнему, обнаруживались антитела, в то время как у 7% пациентов отмечались признаки развития иммунологической толерантности, что подтверждалось исчезновением антител класса IgG с течением времени. У остальных 76% пациентов антитела не были обнаружены. Побочные эффекты. Переносимость длительной ФЗТ хорошая. Основными нежелательными эффектами могут быть реакции на введение препарата (озноб, лихорадка, тошнота, тахикардия, зуд, миалгия, боли в конечностях, головная боль, боль в груди), в основном легкие или умеренно выраженные. В случае анафилактической реакции должна осуществляться неотложная медицинская помощь, инфузии ФЗТ должны быть приостановлены, срочно должен быть взят анализ на IgE. Когда начинать заместительную терапию. Оптимальные сроки назначения заместительной терапии не определены, а рекомендации по назначению пациентов с болезнью Фабри отличаются в разных странах. Мужчинам с болезнью Фабри заместительная терапия показана сразу после установления диагноза. У мальчиков с бессимптомной болезнью Фабри лечение может быть начато в возрасте 10-13 лет, в то время как при наличии симптомов откладывать заместительную терапию не следует. У женщин показаниями к лечению считают выраженные симптомы или признаки прогрессирующего поражения органов-мишеней, в том числе хроническая невропатическая боль в кистях и стопах, резистентная к

стандартной терапии, персистирующая протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации.

Список литературы:

1. Бек М. Болезнь Фабри. — 2007. — 51 с.
2. Das A.M., Naim H.Y. Biochemical basis of Fabry disease with emphasis on mitochondrial function and protein trafficking // Adv. Clin. Chem. — 2009. — Vol. 49. — P. 57-71.
3. Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M. et. al. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry // Pediatr. Res. — 2008. — Vol. 64. — P. 550-555.
4. Hughes D.A., RamaswamU., Elliott P. et. al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. — 2008. — 32 p.
5. MacDermot K.D., Holmes A., Miners Mehta A. et. al. Fabry disease: a review of current management STRATEGIES // Q.J.M. — 2010. — Vol. 103. — P. 641-659.
6. Naleschinski D., Arning K., Baron R. Fabry disease — Pain doctors have to find the missing ones // Pain. — 2009. — Vol. 145. — P. 10-11.
7. http://fabryrussia.ru/fabry_disease
8. <http://www.eurolab.ua/diseases/1210/>
9. http://vse-pro-geny.ru/ru_disease_1_Khvoroba-Fabri_Болезнь-Фабри.html

